PATHOLOGISCHES INSTITUT DER KRANKENANSTALTEN
BERLIN-BUCH
(Damaliger Direktor: Prof. Dr. RUD. JAFFÉ)

Über die Verteilung der Leukocyten in den einzelnen Organen bei Leukämien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Willy Demmler
aus Planitz

Tag der Promotion: 31. 3. 1935

1935
AKADEMISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT M. B. H.
LEIPZIG

89

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referent: Prof. Dr. Rössle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Diese Arbeit erschien gleichzeitig in „Folia Haematologica", 53. Band, Heft 3

Druck der Offizin Poeschel & Trepte in Leipzig

MEINEM ONKEL GEWIDMET

Aus dem Pathologischen Institut der Krankenanstalten Berlin-Buch.
(Damaliger Direktor: Prof. Dr. Rud. Jaffé.)

Über die Verteilung der Leukocyten in den einzelnen Organen bei Leukämien.

Von

Willy Demmler.

Unter Leukämie verstehen wir seit Virchow (1845) ein Krankheitsbild, dessen Hauptsymptom die andauernde Vermehrung der Leukocyten im strömenden Blut ist. Die bei Leukämie gefundenen Leukocytenzahlen schwanken im allgemeinen zwischen 50000 und 100000 (Schilling) im cmm. Nach Hirschfeld trifft man am häufigsten Zahlen von 20000 bis 80000 bei der lymphatischen und 200000 bis 300000 bei der myeloischen Leukämie. Sternberg fand durchschnittlich Werte von 500000 im cmm und dementsprechend ein Verhältnis von weißen zu roten Blutkörperchen wie 1:2, oder sogar 1:1, da gleichzeitig Verminderung der roten besteht. Die höchste beobachtete und im Schrifttum angegebene Zahl beträgt 1 Million (Schilling, Hirschfeld). Andererseits aber gibt es Fälle, bei denen im strömenden Blut keine Vermehrung der Leukocyten gefunden wird, während die übrigen Symptome, wie Drüsenschwellungen, Milztumor usw., doch für eine Leukämie sprechen und auch der anatomische Befund vollkommen dem einer Leukämie gleicht. Wir bezeichnen diese Fälle als aleukämische Myelose bzw. Lymphadenose, je nach den Gewebssystemen, in denen die Bildung der beiden Hauptformen der weißen Blutkörperchen stattfindet. Schon dieser Umstand läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß besondere Bedingungen vorliegen müssen, die einerseits die Organbefunde und andererseits die Befunde im strömenden Blut hervorrufen.

Sehen wir uns nun den anatomischen Befund in Fällen von Leukämie genauer an, so ist er in erster Linie gekennzeichnet durch eine mehr oder weniger starke Anhäufung von Leukocyten bzw. Lymphocyten in den Blutgefäßen, und zwar besonders in den Capillaren der einzelnen Organe, ferner in den sog. leukämischen Infiltraten, d. h. Leukocyten- bzw. Lymphocytenansammlungen im Gewebe selbst. Es ist eine durchaus bekannte Tatsache, daß diese mikroskopischen Be-

funde nicht in jedem Fall von gleicher Stärke und Ausdehnung gefunden werden, und daß Stärke und Ausdehnung auch in den einzelnen Organen desselben Falles wechseln.

Bei myeloischer Leukämie besteht eine Hyperplasie des Knochenmarks, Vergrößerung der Lymphknoten, der Lymphfollikel der Schleimhäute, starke Schwellung von Milz, Leber und Nieren (Herxheimer). Die leukämischen Herde enthalten allerlei Blutzellen, unter denen die myeloischen meistens überwiegen, auch die Capillaren sind mit ihnen reichlich angefüllt (Herxheimer). Sie sind in der Milz und in den Lymphknoten regelmäßig in der Marksubstanz gelegen und verdrängen bei ihrem Weiterwachstum das lymphatische Gewebe, das an der Wucherung in keiner Weise beteiligt ist (Sternberg). Fast stets ist sogar Abnahme, ja völliger Schwund des lymphatischen Gewebes festzustellen (Lubarsch). Die Leukocytenansammlungen im Gewebe brauchen nicht immer in Form abgegrenzter herdförmiger Infiltrate vorhanden zu sein, besonders in der Leber finden wir auch diffuse Infiltration mit myeloiden Zellen (Naegeli), sie liegen aber oft auch als „streifenförmige Züge" um die Gefäße des Glissonschen Gewebes herum (Gruber).

Die lymphatische Leukämie ist gekennzeichnet durch eine Hyperplasie des gesamten lymphatischen Apparates einschließlich des Knochenmarks (Herxheimer). In diesen Vergrößerungen und in den Infiltraten, welche in fast allen Organen auftreten, finden wir meist nur jene kleinen Lymphocyten, welche auch die Capillaren füllen (Herxheimer). Umfang der leukämischen Veränderung und Form ihrer Ausbreitung schwanken erheblich. So z. B. können in der Milz die vorhandenen Lymphknötchen ohne Vermehrung ihrer Zahl hypertrophieren, oder umgekehrt die Knötchen an Zahl sich vermehren, ohne im einzelnen zu hypertrophieren, oder es kommt zur lymphatischen Herdbildung in der Pulpa (Lubarsch). In allen Formen aber finden wir starke Durchsetzung der Pulpa mit Lymphocyten und Anfüllung der Sinus und Venen mit Lymphocyten, die von stark schwankender Mächtigkeit sein kann (Lubarsch). Besonders reichlich findet man scharfumschriebene Herde lymphatischer Zellen in der Leber, „sozusagen jedes Glissonsche Dreieck zeigt eine Belagerung von solchen Lymphzellenherden" (Lubarsch), welche sich auch um die Zentralvene herum finden können (Lubarsch).

Gleiche anatomische Veränderungen finden wir bei aleukämischen Myelosen und Lymphadenosen, nur mit dem Unterschied, daß bei der ersteren das Verhältnis der im Blute auftretenden Leukocyten (von normaler Zahl) untereinander sowohl mengen- wie artmäßig wesentlich verschoben ist, während das Blut bei aleukämischer Lymphadenose von normaler Zusammensetzung ist oder höchstens die Lymphocyten (bei normaler Gesamtleukocytenzahl) vermehrt sind (Herxheimer).

Wir sehen also, daß zwar ein bestimmter histologischer Befund in Fällen von Leukämie gefunden werden kann, daß er aber an Stärke und Ausdehnung weitgehend schwankt und keineswegs der Stärke des klinischen Blutbefundes zu entsprechen braucht.

Legen wir uns nun die Frage vor, wodurch dieses mangelnde Übereinstimmen erklärt werden kann, so müssen wir zunächst von der Erwägung ausgehen, daß auch beim gesunden Menschen die Leukocyten keineswegs in allen Organen gleichmäßig verteilt sind. Noch viel stärkere Schwankungen aber sind bei Krankheiten beobachtet worden, welche mit einer Leukocytose einhergehen, d. h. einer vorübergehenden Erhöhung der Leukocytenzahl im strömenden Blut. Es ist schon von verschiedenen Autoren darauf hingewiesen worden, daß auch bei diesen Leukocytosen es sich keineswegs um eine gleichmäßige Verteilung der

Leukocyten in den Gefäßen des Körpers handelt. Wir unterscheiden heute direkt eine solche „Verteilungsleukocytose“ (Schilling) von einer allgemeinen Leukocytose, bei der nach Naegeli u. a. eine absolute Leukocytenvermehrung vorliegt, die durch einen Reizzustand bzw. eine Funktionssteigerung des hämatopoetischen Systems, besonders des Knochenmarks zu erklären ist, so daß in diesem Falle die Befunde an der Peripherie Rückschlüsse auf den Zustand des hämatopoetischen Systems erlauben.

Anatomische Untersuchungen sprechen dafür, daß nicht nur bei pathologischen Zuständen, sondern auch im gesunden Individuum die Leukocyten in verschiedenen Organen verschieden verteilt sind, während sich die Erythrocyten im ganzen Körper in gleicher Verteilung finden. Wir wollen im folgenden einige der Untersuchungen aus der Literatur zitieren, welche sich auf das für uns wichtige Verhältnis der Leukocyten in inneren Organen zur Peripherie beziehen, und wollen die zahlreichen Untersuchungen unerwähnt lassen, welche Unterschiede zwischen einzelnen Gefäßen oder Gefäßgebieten der Peripherie feststellen.

Goldscheider und Jakob fanden bei Versuchen an narkotisierten Tieren, daß peripher stets eine größere Leukocytenzahl vorhanden sei als in den inneren Organen, sowohl bei Leukocytose als auch bei Leukopenie. Schwenkenbecher und Siegel nahmen an, daß diese Verteilung auf einer Wirkung der Äthernarkose beruhe und fanden in ihren Versuchen: „Die Verteilung der weißen Blutkörperchen in den verschiedenen Organen ist nicht verschieden, sondern trotz aller Veränderlichkeit im einzelnen recht gleichmäßig.“ Schulz dagegen fand an verschiedenen Stellen der Blutbahn verschiedene Leukocytenzahlen, was er auf Verteilungsänderung zurückführte. Die Mehrzahl der Autoren, und zwar sowohl frühere als auch spätere Untersucher, hatten dasselbe Ergebnis, und zwar in dem Sinne, daß die Zahl der Leukocyten in den inneren Organen größer ist als in der Peripherie. Die ersten Angaben dieser Art stammen wohl von Rieder und Schmitz (1892). Graeff fand 30 Jahre später eine Verschiebung der Leukocyten im gleichen Sinne und prägte den Begriff der „Verschiebungsleukocytose“, während man bisher von einem „balancement“ der Leukocyten gesprochen hatte (Askanazy). Schilling änderte dieses Wort dann um in „Verteilungsleukocytose“, um eine Verwechslung mit der „Linksverschiebung“ zu vermeiden. In neuerer Zeit waren es besonders Becher, Ruef, E. F. Müller und Hino, welche sich mit der Frage der Leukocytenverteilung befaßten. Hino machte seine Versuche an Kaninchen und Hunden, E. F. Müller nur an Hunden und Ruef am lebenden Menschen bei Operationen.

Im folgenden seien vergleichsweise einige Zahlen nebeneinandergestellt, welche die letztgenannten drei Autoren fanden. Sie sind sämtlich auf die Zahl 100 der Ohrvene bezogen. Die absoluten Zahlenangaben E. F. Müllers wurden auch in diesem Sinne umgerechnet und als Durchschnittszahlen zum Vergleich eingesetzt.

	Hino	Ruef	E. F. Müller
Ohr	100	100	100
Lunge	74	–	116
Herz	62	–	110
Leber	84	213	323
Milz	386	233	292
Darm	80	150	180
Niere	108	161	103

Diese Zahlen zeigen übereinstimmend hohe Werte in den inneren Organen, besonders der Bauchhöhle. Wenn bei Hino allerdings die in der Leber gefundene Durchschnittszahl etwas niedriger ist, so dürfte das auf einem Zufall beruhen, denn er betont ausdrücklich, daß er bei einem Teil seiner Tiere und auch bei operierten Menschen hohe Zahlen gefunden habe und faßt seine Meinung in die Worte zusammen: „Die Verteilung der Leukocyten ist ungleichmäßig zugunsten der capillarreichen inneren Organe, zu ungunsten der Peripherie." Diese ungleiche Verteilung findet sich nach Hino, Schilling u. a. auch bei pathologischen Leukocytosen.

Es ist nicht leicht, für diese normale und für die pathologische Verteilungsleukocytose eine ursächliche Erklärung zu geben. In der Tat sind auch die in der Literatur niedergelegten Erklärungsversuche nicht einheitlich. Nach Ziegler ist die verschiedene Verteilung durch agonale und postmortale Flüssigkeitsverschiebungen in den des Tonus beraubten Gefäßen und besonders unberechenbaren Verschiebungen der spezifisch leichtesten leukocytären Blutzellen bedingt. Aschoff bezweifelt das Vorkommen derartiger postmortaler Verschiebungen, und die obenerwähnten Versuche von Hino, Müller, Ruef u. a. geben ihm recht, da diese Autoren die gleichen Befunde beim lebenden Menschen und Tier wie postmortal gefunden haben. Die anderen Autoren suchten die Erklärung für diese Befunde teils auf physikalischem, teils auf chemischem, teils auf vasoneurotischem Gebiet, oder aber sie nahmen an, daß mehrere dieser Momente zusammenwirkten. Nach Becher ist im Capillarblut im allgemeinen eine größere Zahl von Leukocyten enthalten als im Blut größerer Gefäße, weil in den Capillaren bei der gleichen Blutmenge eine verhältnismäßig viel größere Gefäßwandfläche vorliegt als in größeren Gefäßen und die Leukocyten daher einen erhöhten Widerstand finden, so daß sie in den capillarreichen inneren Organen gefangen werden. Hinzu kommt noch die durch die größere Reibung bedingte Blutstromverlangsamung (Becher, Hino, Ruef, Nordmann und Rüther, E. F. Müller und Glaser). Nach diesen Autoren hätten also rein mechanische Momente die größte Bedeutung. Nach Ruef soll auch der Druckabfall eine Rolle spielen, wesentlicher sei aber die Anhäufung von Dissimilationsprodukten in den tätigen Organen mit ihren konsekutiven kolloidchemischen Veränderungen im Gewebsmilieu. Graeff hat festgestellt, daß Leukocytenwanderung vom Gefälle der Wasserstoffionenkonzentration abhängig ist, wobei die Leukocyten dem Ort mit erhöhtem pH zuwandern. Wollheim bestätigte diese Meinung und erweiterte sie dahin, daß auch Calciumvermehrung zur Leukocytenansammlung führt, und umgekehrt Kaliumvermehrung zur Leukocytenverarmung. Siegel dagegen konnte keine Abhängigkeit vom pH finden. Walterhöfer kommt zu dem Ergebnis, daß für das Zustandekommen der schwankenden Leukocytenzahlen eine Summe von Einzelvorgängen verantwortlich zu machen sei, unter denen die durch Erregung der Vasomotoren ausgelöste wechselnde Füllung der Gefäßgebiete und Konzentrationsänderungen infolge einer durch Tonus-

schwankungen hervorgerufenen Durchlässigkeitsänderung der Gefäßwände die wichtigsten wären. Nach Schlarewsky und Thoma werden die Leukocyten im Stadium der Praestase infolge ihres geringen spezifischen Gewichtes zurückgehalten, und sie gelangen dabei an die Wand des Gefäßes. Da nun in den Capillaren der Blutstrom wesentlich verlangsamt ist, wird die Anhäufung in den capillarreichen inneren Organen auch aus diesem Grunde verständlich.

Wir sehen also, daß die letzten Vorgänge, die zur Leukocytenansammlung in den Capillaren der inneren Organe führen, recht kompliziert sein müssen, und daß physikalische, chemische und kolloidchemische Momente zu ihrer Erklärung herangezogen worden sind. Es erscheint bei kritischer Betrachtung der Erklärungsversuche wohl wahrscheinlich, daß keiner der angeführten Gründe allein ausreichen kann, um eine befriedigende Erklärung zu geben, daß vielmehr mit Wahrscheinlichkeit verschiedene Gründe zusammenkommen müssen. Bei allen Erklärungsversuchen wird aber mehr oder weniger stark der Strömungsgeschwindigkeit bzw. der Änderung derselben große Bedeutung beigemessen und die verschiedenen anderen Momente werden erst als Folge einer Stromverlangsamung betrachtet. Wir nähern uns damit den bekannten Anschauungen Rickers, die er in seinem Stufengesetz ausgesprochen hat. Wir wollen auf dieses Gesetz, das schon in so zahlreichen Arbeiten ausführlich besprochen worden ist, nicht weiter eingehen, sondern wollen uns nur daran erinnern, daß Ricker meint, es komme im Stadium der Praestase zu einer Anhäufung von Leukocyten in den Capillaren und bei stärkeren Graden zu einer Auswanderung der Leukocyten (Leukodiapedese), der sich eine Auswanderung von Erythrocyten anschließen kann (Erythrodiapedese).

Wir sehen also, daß schon beim gesunden Menschen die Leukocyten im Körper ungleich verteilt sind, daß eine solche ungleiche Verteilung bei bestimmten Krankheitszuständen schwinden kann, bei anderen aber wieder in vermehrter Weise zum Ausdruck kommt. Wir sehen ferner, daß ein charakteristischer Befund der Leukämie die vermehrte Anhäufung von Leukocyten in den Capillaren der inneren Organe darstellt. So erschien es von Interesse, einmal genau zahlenmäßig das Verhalten der Leukocyten in den einzelnen Organen bei Leukämie festzustellen. Von Wichtigkeit erschien es dabei, die Zahlen in den größeren Gefäßen, in den Capillaren und in den Infiltraten gesondert zu bestimmen und zu vergleichen, da schon oberflächliche Untersuchungen zeigen, daß hier verschiedene Zahlen zu erwarten sind. Von Wichtigkeit erschienen diese Untersuchungen einmal für die Frage der Verteilungsleukocytose und ihrer Ursachen, andererseits aber für die Frage der Entwicklung der Infiltrate und der bei Leukämie häufiger zu beobachtenden Blutungen. Hamburger, ein Schüler Jaffés, berichtete vor kurzem über Befunde bei Gehirnblutungen bei Leukämie

und kam zu dem Ergebnis, daß zwischen Blutungen und Infiltraten kein prinzipieller Unterschied zu machen sei, da es sich um Erythro- bzw. Leukodiapedese handelt, und somit anzunehmen ist, daß, der Auffassung von RICKER entsprechend, beides eine Folge von Zirkulationsstörungen ist und in erster Linie der Grad und die Art der Zirkulationsstörung dafür maßgebend sind, welche Zellform zur Diapedese kommt.

Die Aufgabe, die ich mir für meine Untersuchungen stellte, war also die, zahlenmäßig festzustellen, wie sich im Einzelfall das Verhältnis von Erythrocyten zu Leukocyten in den größeren Gefäßen, in den Capillaren und in den Infiltraten der einzelnen Organe verhielt. Diese Zahlen waren dann mit den im Leben aus dem strömenden Blut gefundenen zu vergleichen. Den Einwand, daß etwa von mir gefundene Verschiedenheiten auf postmortale Veränderungen zu beziehen seien, konnte ich bewußt beiseite stellen, da ja, wie ich oben gezeigt habe, verschiedene Autoren beim lebenden Tier und beim operierten Menschen gefunden haben, daß die physiologischen und pathologischen Verteilungsleukocytosen agonal und postmortal keine Unterschiede gegenüber den Befunden am lebenden Tier zeigen.

Um meine Fragestellung zu beantworten, mußte ich technisch so vorgehen, daß ich Schnitte verschiedenster Organe miteinander verglich und in jedem dieser Organe die Auszählung vornahm. Mir stand für meine Untersuchung ein großes Material zur Verfügung, das Herr Professor JAFFÉ während seiner Tätigkeit am Moabiter Krankenhaus gesammelt hatte. Das Material war in Formalin fixiert und teilweise in Formalin, teilweise in Alkohol aufbewahrt. Leider zeigte sich, daß das Material für eine zahlenmäßige Auswertung nur zum Teil brauchbar war, da die Bestimmung der Blutzellen nicht mehr überall mit genügender Schärfe gelang. Ich mußte daher meine Untersuchungen auf 14 Fälle beschränken, und zwar handelt es sich um 9 Fälle von myeloischer, 4 Fälle von lymphatischer Leukämie und um 1 Fall von aleukämischer Lymphadenose. Welche Organe im Einzelfall verwertbare Ergebnisse zeigten, geht aus der Tabelle hervor. Ich untersuchte von jedem Organ mehrere Schnitte und die einzelnen Schnitte mit Kreuztisch und Ölimmersion an den verschiedensten Stellen, so daß im allgemeinen wenigstens 800-1000 Blutzellen ausgezählt wurden. Das Verhältnis der Leukocyten zur Gesamtzahl der Blutzellen wurde dann in Prozentzahlen in die Tabelle eingesetzt. Bei dem Auszählen war mir teilweise Herr Kollege VOLLAND behilflich, der diese Arbeit ursprünglich begonnen hatte und mir eine Reihe ausgezählter Präparate mit Zahlenangaben über die Capillaren der Leber überließ. Ihm sei an dieser Stelle herzlichst gedankt. Leider war es bei einer Reihe von Fällen nicht mehr möglich, die Krankengeschichten zu erhalten, da diese im Krankenhause Moabit nicht mehr aufzufinden waren bzw. in den vorhandenen Krankenblättern die Leukocytenangaben fehlten. Ich verfüge also nur über 8 Fälle, in denen klinische, verwertbare Angaben vorliegen. Wenn ich trotzdem die anderen Fälle ebenfalls als verwertbar betrachte, so glaube ich dazu deshalb berechtigt zu sein, weil die in den Organen gefundenen Zahlen überall gleichmäßig so hoch sind, wie sie im strömenden Blut niemals gefunden werden. Bei Annahme von 8000 weißen und 4000000 roten Blutkörperchen ist die Prozentzahl der weißen 0,2. Wenn man für die Leukämie als Durchschnitt aus den Zahlenangaben von SCHILLING, HIRSCHFELD und STERNBERG 300000 ansetzt und unter Berücksichtigung der bei Leukämien häufigen Verminderung der Erythrocyten für diese 3000000 als Durchschnitt annimmt, so kommt man, wieder bezogen auf die Gesamtmenge aller Blutkörperchen, zu der Zahl von etwa 10% im cmm.

Betrachten wir nun unsere Fälle, so wie ich sie in der Tabelle zusammengestellt habe, so sehen wir zunächst, daß die im Leben gefundenen Werte wesentlich niedriger sind, als wir sie vorhin als Durchschnitt nach den Literaturangaben berechnet hatten. Wenn wir nämlich berechneten, daß bei einer Zahl von 300000 Leukocyten sich eine Prozentzahl von etwa 10 ergibt, so hat von 8 klinisch untersuchten Fällen nur einer diese Zahl erreicht bzw. überschritten. Die niedrigste Prozentzahl ergibt sich, wie auch nicht anders zu erwarten war, bei der aleukämischen Lymphadenose. Die klinische Untersuchung hatte hier 5200 Leukocyten und 1350000 Erythrocyten ergeben. Das entspricht der in der Tabelle angegebenen Prozentzahl von 0,3. Der erste klinische Blutstatus verzeichnet 7800 Leukocyten bei einer Zahl von 1050000 Erythrocyten, was unserer Prozentzahl von 0,7 in der Tabelle entspricht. Es ist hierbei von Interesse, daß bei Berechnung der Prozentzahl der Leukocyten diese bis auf das Dreieinhalbfache der physiologischen Zahl vermehrt sind. Vielleicht weist dieser Fall darauf hin, daß es von Interesse wäre, nicht nur auf die absoluten Zahlen, sondern auch auf das Verhältnis von Leukocyten zu Erythrocyten zu achten. Es könnte dann vielleicht mancher Fall von aleukämischer Lymphadenose bzw. Myelose an einer Erhöhung dieser Prozentzahl erkannt werden. Ein Fall fällt, wie erwähnt, aus dem Rahmen der übrigen 8 heraus, indem hier eine Zahl von 38% im strömenden Blut beobachtet wurde. In diesem Falle waren nämlich 740000 Leukocyten und 1200000 Erythrocyten festgestellt worden. Aus der Tabelle geht ferner hervor, daß ganz regelmäßig in Milz, Leber und Nieren Prozentzahlen gefunden werden, die ganz wesentlich die Zahlen im strömenden Blut übersteigen, und zwar finden sich mit vollkommener Regelmäßigkeit weitere Unterschiede insofern, als in den inneren Organen die Zahl der Leukocyten in den größeren Gefäßen am niedrigsten ist, in den Capillaren oft ein Vielfaches der Zahl der größeren Gefäße erreicht und in den Infiltraten aber am höchsten ist. Diese Regel ist in keinem Falle durchbrochen und zeigt sich am stärksten in der Leber und in der Milz, weniger deutlich in der Niere. Hier ist sogar die Zahl in Gefäßen und Capillaren mitunter die gleiche. Ich möchte besonders hervorheben, daß auch in dem erwähnten Fall mit der auffallend hohen Prozentzahl im strömenden Blut trotzdem die Zahl in den größeren Gefäßen immer noch höher ist, in den Capillaren fast das Doppelte erreicht und in den Infiltraten bis auf 100 ansteigt.

Wenn ich in den Infiltraten vielfach die Zahl 100 angegeben habe, so möchte ich allerdings nicht behaupten, daß wirklich in diesen keinerlei Erythrocyten beigemischt waren. Einzelne Erythrocyten in einer dichten Anhäufung von Leukocyten sind oft schwer zu erkennen, besonders wenn es sich um altes Material handelt, in dem das Hämoglobin bereits stark ausgelaugt ist. Das Wesentliche aber, was ich damit fest-

Tabelle.

Abkürzungen: L. N. – Laufende Nummer. i. v. intra vitam. a. e. – ante exitum. G. – Gefäße. C. – Capillaren. I. – Infiltrate.

L. N.	Sekt.-Nr.	Klin. D. Path. D.	Ström. Blut i. v.	Ström. Blut a. e.	Leber G.	Leber C.	Leber I.	Milz G.	Milz C.	Milz I.	Niere G.	Niere C.	Niere I.	Andere Organe G.	Andere Organe C.	Andere Organe I.
1	724/24	Myel. L.	1	1.2	60	70		27	30							
2	92/25	Ak. myel. L. Myel. L.	–	7	40	70	99	30	80	99	–	45	30–60	–	–	–
3	697/29	Myel. L.	7	6	50	77	–	50	60	100	95	95	–	–	–	–
4	796/29	Ak. myel. L. Myel. L.	–	5	–	85	95	–	–	–	–	80	99	–	–	–
5	141/31	Myel. L.	–	–	10	37	–	7	17	–	12	50	100	Nebenniere 6	50	99
6	227/31	Myel. L.	–	–	10	58	100	–	–	–	12	15	–	Nebenniere 9	13	100
														Lunge 11	20	–
7	249/31	Myel. L.	–	–	2–50	60	–	35	30	–	30	30	–	Nebenniere 20	20	–
														Lunge 28	72	99
														Schilddrüse 25	30	–
														Hoden 30	40	–
														Haut 8	40	100
8	890/31	Myel. L.	5	–	–	16	–	5	20	99	–	–	–	–	–	–
9	351/31	Myel. L.	–	–	5	22	100	6						–	–	–
10	408/23	Lymph. L.	–	38	42	70	100	25	–	–	–	–	–	Lunge 48	63	100
11	958/30	Lymph. L.	–	–	13	46	100	12	40	–	–	–	–	Hoden 1	4	–
12	762/31	Aleuk. Ly. Lymph. L.	0,7	0,3	4	12	99	6	–	–	–	–	–	–	–	–
13	897/31	Moribund Lymph. L.	–	–	33	79	100	36	62	–	30	40	100			–
14	111/32	Lymph. L.	–	7	28	65	100	40	68	–	–	72	–	Lymphknoten 16	55	–

stellen konnte, scheint mir das zu sein, daß der Erythrocytengehalt in den Infiltraten stets ein sehr geringer ist und daß somit die Prozentzahlen stets die aufsteigende Reihe zeigen:

Strömendes Blut
Größere Gefäße der inneren Organe
Kleinere Gefäße und Capillaren der inneren Organe
Gewebsinfiltrate.

Um Vergleiche zwischen den einzelnen Organen anzustellen, halte ich mein Material noch nicht für ausreichend genug. Immerhin kann ich soviel sagen, daß in der Leber, die ich in allen Fällen untersuchen konnte, die Zahlen regelmäßig ganz außerordentlich hoch waren. Die Zahlen in der Milz, in der die Auszählung auf erheblich größere Schwierigkeit stößt, so daß ich die Zellen in den Capillaren nicht immer zahlenmäßig feststellen konnte, sind gleichfalls sehr hoch, bleiben jedoch mitunter etwas hinter denen in der Leber zurück. Die Zahlen in den Nieren waren in den meisten Fällen etwas niedriger. Starke Erhöhung der Zahlen fand sich auch in der Lunge und in den Nebennieren, auch in einem Fall im Hoden, während ein zweiter Fall hier nur niedrigere Zahlen zeigte. Die Befunde in anderen Organen sind bei mir zahlenmäßig zu gering, um etwa aus den gefundenen, etwas niedrigeren Zahlen irgendwelche Schlüsse ziehen zu können.

Jedenfalls fand ich in keinem Fall und in keinem Organ Werte, die unterhalb derer lagen, welche im Leben aus dem strömenden Blut gefunden wurden. Wenn auch in einzelnen Fällen die klinischen Angaben fehlen, so sind die Organwerte doch so hoch, daß nur die aus den größeren Gefäßen in Hoden, Nebennieren und Haut denen vom strömenden Blut entsprechen könnten. Aber auch in diesen Fällen und in diesen Organen sind die Werte in den Capillaren um ein Vielfaches höher.

Meine Untersuchungen haben also ergeben, daß in Fällen von Leukämie, und zwar in gleicher Weise bei myeloischer und lymphatischer Leukämie, sowie in einem Fall von aleukämischer Lymphadenose in den inneren Organen wesentlich mehr Leukocyten gefunden werden, als dem klinischen Befund im strömenden Blut entspricht. Der größte Gehalt an Leukocyten findet sich in den im Gewebe liegenden Infiltraten, die oft ausschließlich oder fast ausschließlich aus Leukocyten bzw. deren Vorstufen bestehen. Ihnen folgen die Capillaren, in denen ich in mehreren Fällen über 70% Leukocyten feststellen konnte, während in den größeren Gefäßen die Zahlen in der Mehrzahl der Fälle erheblich niedriger waren. In allen Fällen, in denen ein Befund aus dem Leben vorhanden war, überstiegen aber auch die Werte in den größeren Gefäßen wesentlich die im Leben gefundenen Zahlen, ja sie betrugen oft schon ein Vielfaches davon. Wir sehen also, daß in den inneren Organen die Leukocyten in stärkerem Maße angehäuft werden als in

der Peripherie und daß eine regelmäßige Stufenleiter in dem Sinne besteht, daß je kleiner das Gefäß ist, um so höher die Leukocytenzahlen sind. Bei einem Vergleich der verschiedenen Organe findet sich überall prinzipiell daß gleiche Verhalten, wenn auch die Zahlen in den einzelnen Fällen nicht in jedem Organ die gleichen sind.

Was bedeuten nun diese Zahlen? Zunächst fällt auf, daß die Verteilung der weißen Blutzellen, wie ich sie bei Leukämien gefunden habe, gleichsinnig ist der Verteilung bei der Verteilungsleukocytose, auch bei diesen finden sich prozentual mehr Leukocyten in den inneren Organen als in der Peripherie und gleichfalls höhere Prozentzahlen in den Capillaren als in den größeren Gefäßen. Wenn wir also eine Erklärung für meine Befunde geben wollen, so kommen alle die Möglichkeiten in Betracht, welche als Erklärung für die Verteilungsleukocytose erörtert worden sind.

Wir haben die verschiedenen Theorien, die hierfür geäußert worden sind, schon eingangs ausführlich besprochen und haben gesehen, daß physikalische, chemische und chemisch-physikalische Momente maßgebend sein müssen. Wie haben aber auch schon darauf hingewiesen, daß wahrscheinlich als Grundlage für alle diese Momente eine Änderung der Strömungsgeschwindigkeit im Sinne einer Stromverlangsamung in Frage kommt. Wenn nun Ricker zeigen konnte, daß gerade im Stadium der Praestase Leukocytenanhäufung, Leukodiapedese, und bei stärkeren Graden der Praestase auch Erythrodiapedese gefunden werden, so kann man wohl aus unseren Befunden den Schluß ziehen, daß tatsächlich in den inneren Organen in Fällen von Leukämie ein Zustand der Stromverlangsamung besteht, der in den Capillaren bis zur Praestase führt. Auch gerade der Befund, daß in den Infiltraten auch Erythrocyten beigemischt sind, wie es Hamburger auch im Gehirn feststellen konnte, spricht in dem gleichen Sinne. Wir würden also anzunehmen haben, daß bei der Leukämie Zirkulationsstörungen vorliegen, die sich besonders in den inneren Organen geltend machen. Es wäre demnach wohl von Interesse und vielleicht auch zum mindesten symptomatisch-therapeutisch bedeutungsvoll, in Zukunft den Kreislaufverhältnissen in Fällen von Leukämie größere Aufmerksamkeit zu schenken.

Zusammenfassung.

1. Bei Auszählung der Leukocyten in Fällen von Leukämie gesondert in den größeren Gefäßen, in den Capillaren und in den Infiltraten in den verschiedenen Organen ergibt sich, daß die Prozentzahl der weißen Blutkörperchen im Verhältnis der Gesamtzahl der roten und weißen Blutkörperchen in den größeren Gefäßen eine wesentlich höhere als im strömenden Blut ist. Diese Zahl erreicht in den Capillaren ein Vielfaches der Zahl der größeren Gefäße, in den im Gewebe liegenden Infiltraten ist sie oft 100 oder annähernd 100.

2. Eine sichere Erklärung für diese Befunde kann nicht gegeben werden. Da diese Befunde aber prinzipiell denen der Verteilungsleukocytose entsprechen, so sind alle die Momente zu berücksichtigen, welche auch bei dieser als bedeutungsvoll betrachtet werden.

3. Von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen dieser Befunde ist sicher eine Stromverlangsamung, die sich in den Capillaren bis zur Praestase steigert und dadurch zur Leuko- und auch zur Erythrodiapedese führen kann.

4. Es wird auf die Bedeutung dieser Zirkulationsstörung auch für das klinische Bild der Leukämie hingewiesen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Jaffé in Berlin für die Anregung zu dieser Arbeit verbindlichen Dank auszusprechen.

Literatur.

Aschoff, Dtsch. med. Wschr. **204** (1921).
Askanazy, Verh. path. Ges. **1904**; Münch. med. Wschr. **1904**.
Becher, Med. Klin. **42** (1920).
Glaser, Münch. med. Wschr. **672** (1924); **9** (1926).
Goldscheider und Jakob, Z. klin. Med. **25** (1894) 373.
Graeff, Berl. klin. Wschr. **84** (1921); Münch. med. Wschr. **1721** (1922).
Gruber, in Henke-Lubarsch, Handb. Bd. 5, Teil 1 (1930).
Hamburger, Frankf. Z. Path. **237**.
Herxheimer, Lehrb. d. allg. u. spez. Path. 1927.
Hino, Virchows Arch. **232** (1921).
Hirschfeld, Lehrbuch d. Blutkrankh. 1928.
Lubarsch, in Henke-Lubarsch, Handb. Bd. 1, Teil 2 (1927).
Müller, E. F., in Hirschfeld u. Hittmayr, Handb. der Hämatologie. Bd. 1, Teil 2 (1934).
Naegeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagn. 1912; zit. nach Gruber, in Henke-Lubarsch, Handb.
Nordmann u. Rüther, Virchows Arch. **279** (1930).
Ricker, Virchows Arch. **231**.
Rieder u. Schmitz, zit. nach E. F. Müller.
Ruef, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **34** (1929) 601.
Schilling, V., Das Blutbild. 1934; Virchows Arch. **259** (1925).
Schlarewsky u. Thoma, zit. nach Ricker.
Schwenkenbecher u. Siegel, Dtsch. Arch. klin. Med. **92** (1908).
Schulz, Dtsch. Arch. klin. Med. **51**.
Siegel, Krkh.forschg **1925**. Heft 1.
Sternberg, Lehrb. d. allg. Path. u. path. Anat. 1928; in Henke-Lubarsch, Handb. Bd. 1, Teil 1 (1926); in Krehl-Marchand, Handb. Bd. 2, Teil 1.
Walterhöfer, G., Dtsch. Ztschr. klin. Med. **153** (1926).
Wollheim, Klin. Wschr. **1960** (1925).
Ziegler, Dtsch. med. Wschr. **204** (1921).

Lebenslauf

Ich wurde am 17. August 1909 in Planitz als Sohn des Schlossers Max Demmler geboren. Nach dem Tode meines Vaters im Jahre 1910 fand meine Mutter ihren weiteren Lebensunterhalt in Bochum. Hier besuchte ich von 1915–1919 die Volksschule und anschließend die Oberrealschule II, welche ich 1928 nach bestandener Reifeprüfung wieder verließ.

Mein medizinisches Studium begann ich in München. Im Sommer 1930 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Von meinen klinischen Semestern verbrachte ich zwei in Wien, die übrigen in Berlin. In den vorklinischen Universitätsferien arbeitete ich als Werkstudent auf Bochumer Zechen teils über, teils unter Tage. In den klinischen Ferien war ich als Famulus intern, gynäkologisch und chirurgisch tätig.

Nach beendetem ärztlichen Staatsexamen im Februar 1934 in Berlin war ich zunächst 5 Monate als Medizinalpraktikant im Pathologischen Institut der Krankenanstalten Berlin-Buch, anschließend in gleicher Eigenschaft 7 Monate auf der Inneren Abteilung des Stubenrauch-Kreiskrankenhauses in Berlin-Lichterfelde.